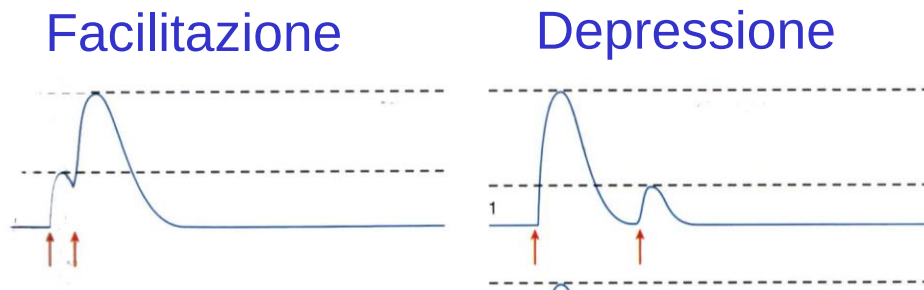


L'efficienza della trasmissione
sinaptica è variabile.

Dipende dalla frequenza di
stimolazione e dalla storia precedente

La Plasticità Neuronale
modificazione della funzione neuronale in base
all'esperienza

In un *pattern* di attività realistico,
la forza di trasmissione può
dipendere dalla storia precedente
della sinapsi.



Le sinapsi chimiche non trasmettono
staticamente l'informazione

Synaptic plasticity, learning, memory and LTP

“One of the most remarkable aspects of an animal’s behavior is the ability to modify that behavior by learning, an ability that reaches its highest form in human beings. For me, learning and memory have proven to be endlessly fascinating mental processes because they address one of the fundamental features of human activity: our ability to acquire new ideas from experience and to retain these ideas over time in memory....”

[Da Eric Kandel, 2001 -Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000]

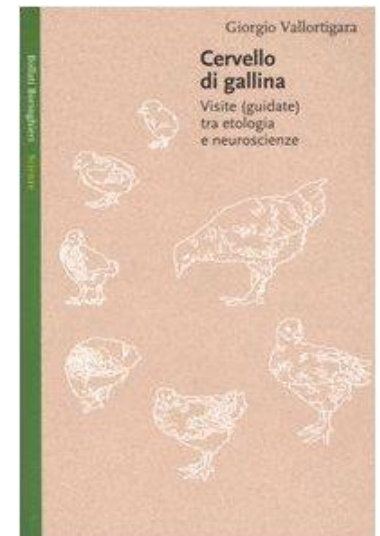
La ricerca sulle basi molecolari e cellulari dell'apprendimento e della memoria



Circuiti ben identificati



Soggetta a mutagenesi,
selezione di mutanti
con comportamenti
alterati



Plasticità sinaptica

- ❖ **a breve termine:** facilitazione
depressione
potenziamento post-tetanico (PTP)
- ❖ **a lungo termine:** potenziamento a lungo termine (LTP)
depressione a lungo termine (LTD)

Facilitazione sinaptica

(aumento transitorio dell'efficienza sinaptica)

GNM rana

Stimoli del terminale nervoso ad intervalli di 100-200 ms in presenza di curaro

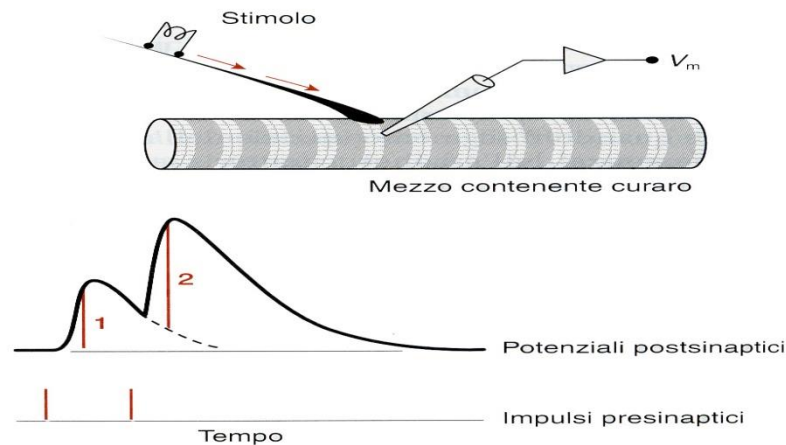
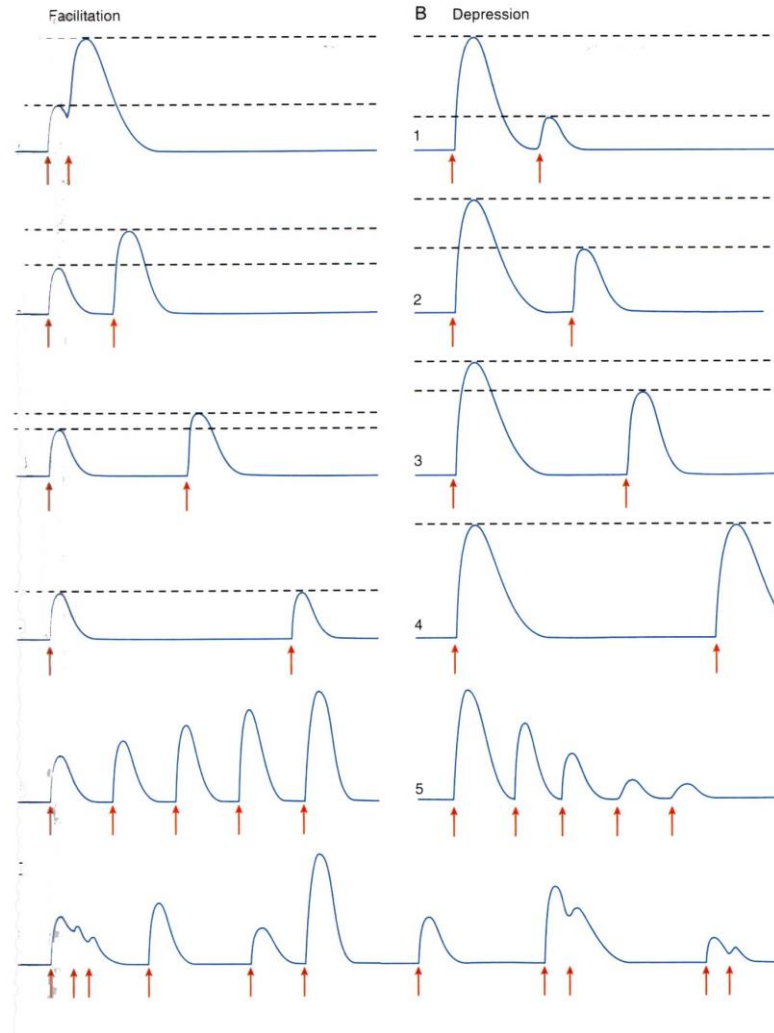


Figura 6.48 Facilitazione sinaptica nella giunzione neuromuscolare di rana. In questo esperimento, la presenza di curaro nella soluzione esterna al muscolo bloccava parte dei recettori per l'acetilcolina, riducendo l'ampiezza dei potenziali postsinaptici eccitatori al di sotto della soglia d'innescio del potenziale d'azione. Al nervo venivano applicati due stimoli in rapida successione. Il secondo potenziale sinaptico si sommava alla fase di decadimento del primo e produceva un potenziale postsinaptico la cui ampiezza (indicata dalla linea marcata con il numero 2) era maggiore di quanto aspettato in base ad una semplice sommazione.

Randall et al., Fisiologia animale, Zanichelli

L'aumento del potenziale di placca è dovuto ad un aumento della quantità di neurotrasmettitore liberato

FACILITAZIONE e DEPRESSIONE



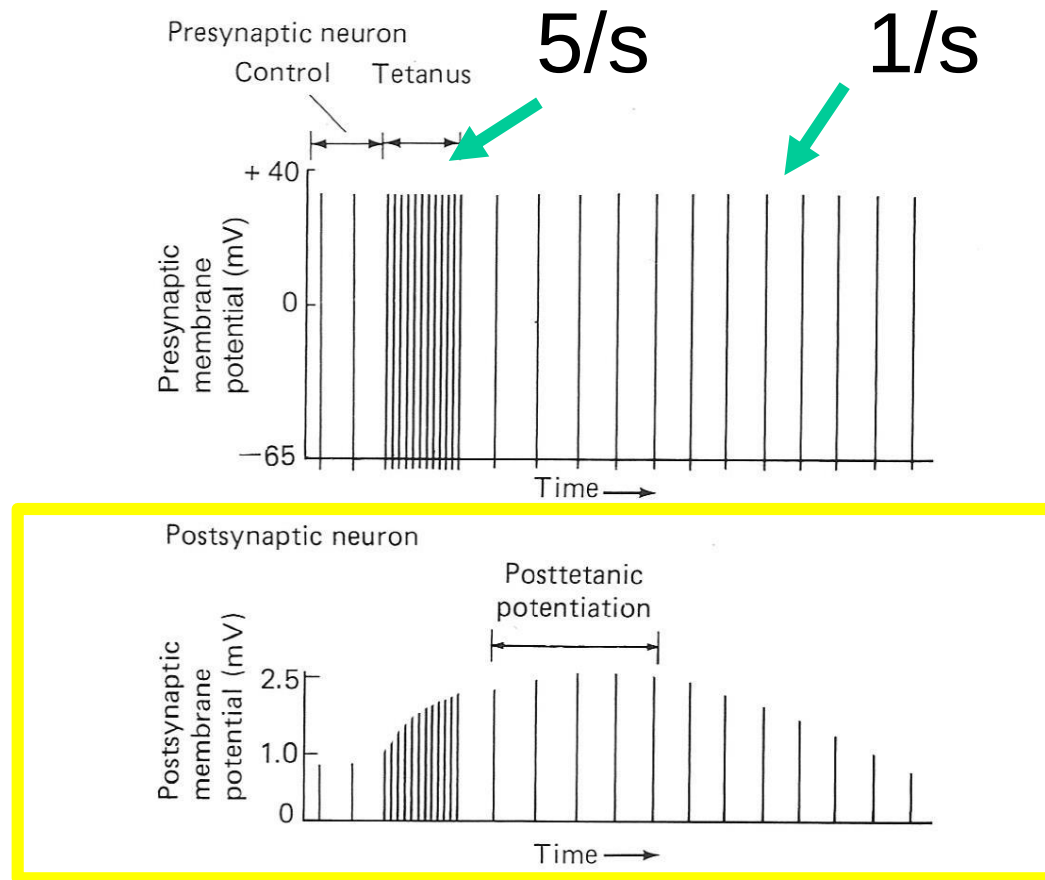
Nella maggior parte delle sinapsi, crescita in successione delle ampiezze dei PPS (facilitazione)

La depressione sinaptica può essere influenzata da:

- Desensibilizzazione recettoriale postsinaptica
- Riduzione delle vescicole sinaptiche
- Inattivazione dei siti di rilascio
- Riduzione di Ca^{2+}
- Inattivazione di canali Na^+ o Ca^{2+}

Potenziamento post-tetanico

Esempio estremo di facilitazione che consiste in un aumento relativamente persistente (**minuti**) della forza sinaptica in seguito ad un breve treno di spike (tetano)



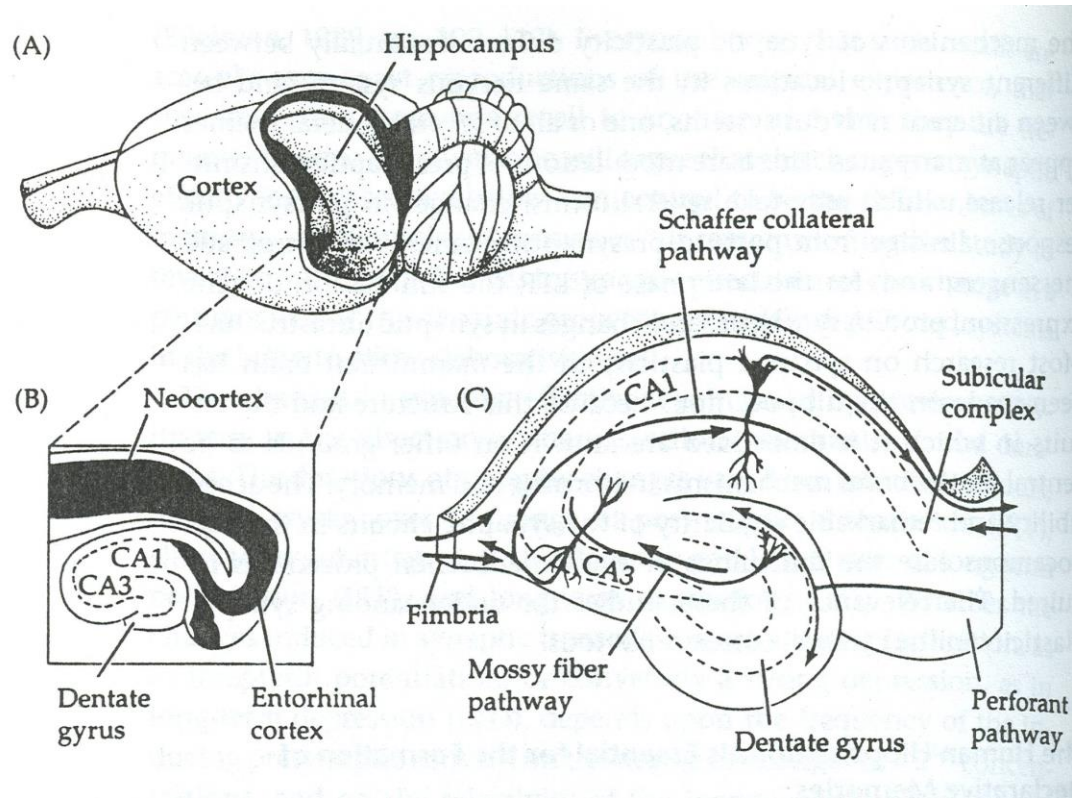
Plasticità sinaptica

Ognuno di questi fenomeni di plasticità sinaptica può predominare in un certo momento in tutte le sinapsi

per cui

il pattern realistico di attività, la forza di trasmissione, dipendono dalla storia precedente delle sinapsi

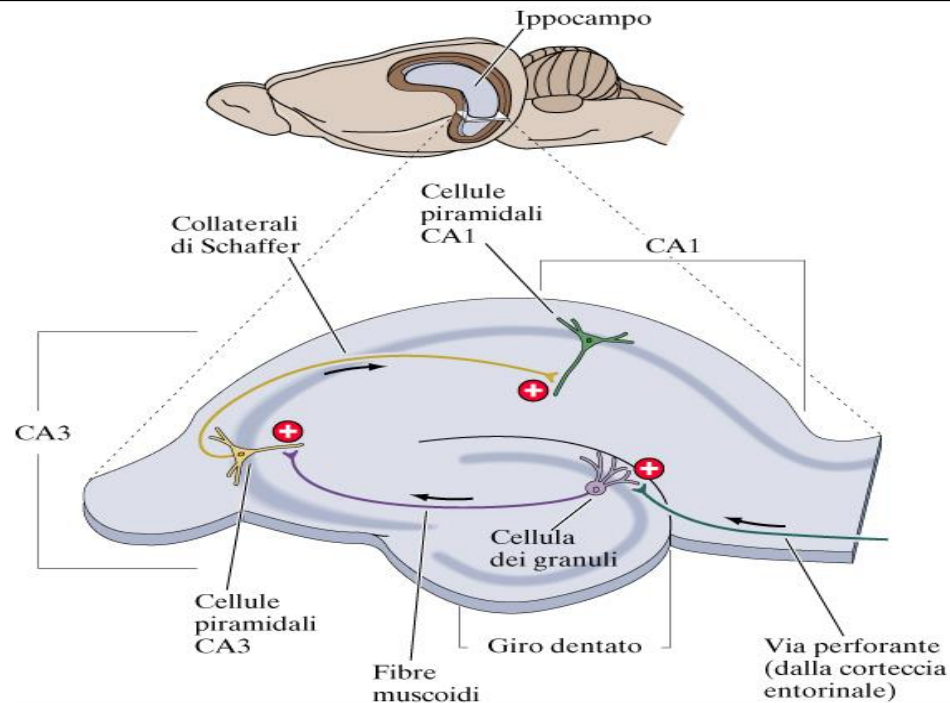
Plasticità sinaptica a lungo termine



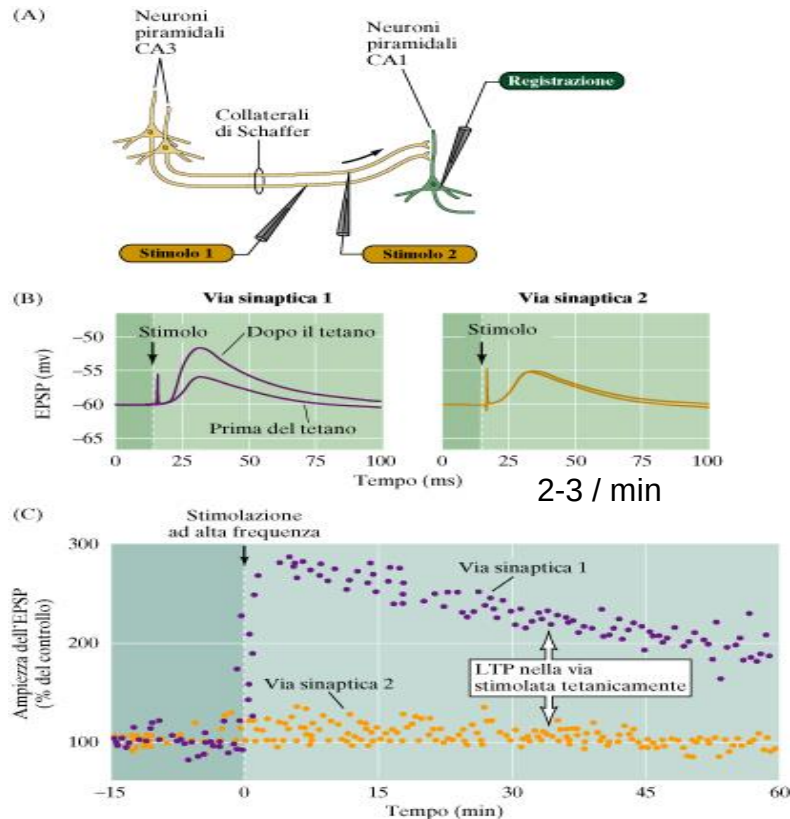
Il potenziamento a lungo termine è stato studiato soprattutto nell'**ippocampo** (1966, Lomo & Bliss), area dell'encefalo particolarmente importante per la formazione della memoria e/o il recupero delle informazioni memorizzate.

Virtualmente tutte le sinapsi ippocampali eccitatorie potrebbero presentare fenomeni di **LTP o LTD**:

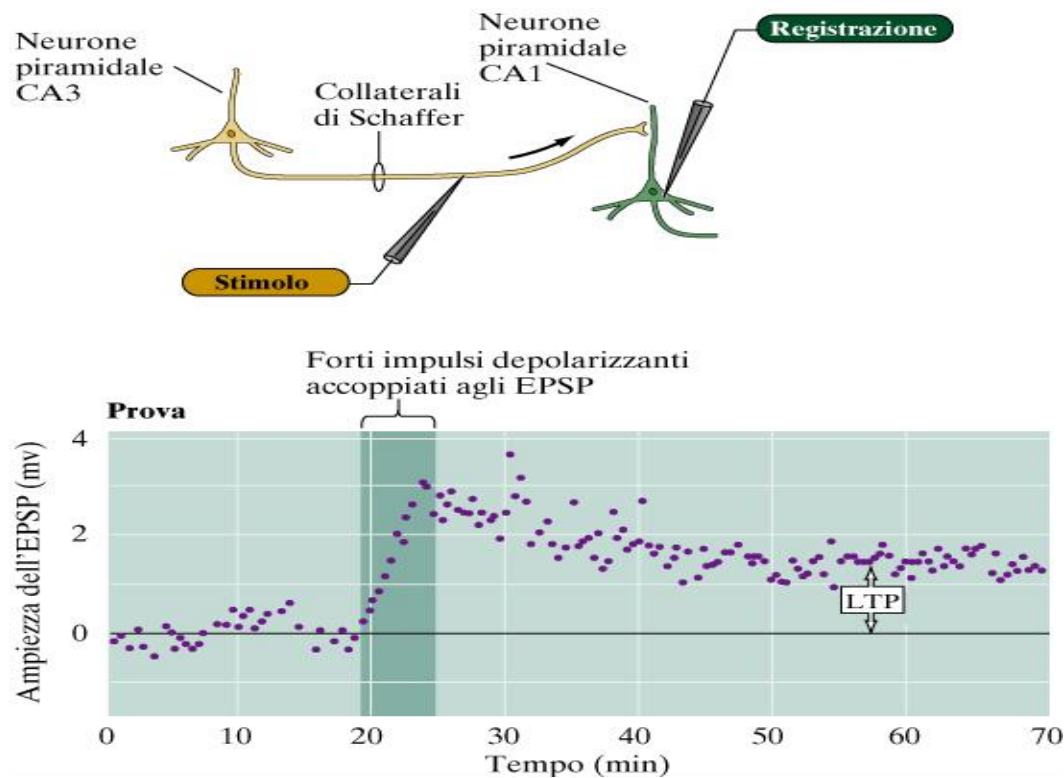
- 1) Fibre perforanti-DG, 2) Fibre muscoidi DG -CA3
- 3) Collaterali di Schaffer CA3-CA1



La stimolazione elettrica delle Collaterali di Schaffer (CF) dà origine a potenziali post-sinaptici eccitatori (EPSP) nella regione CA1.



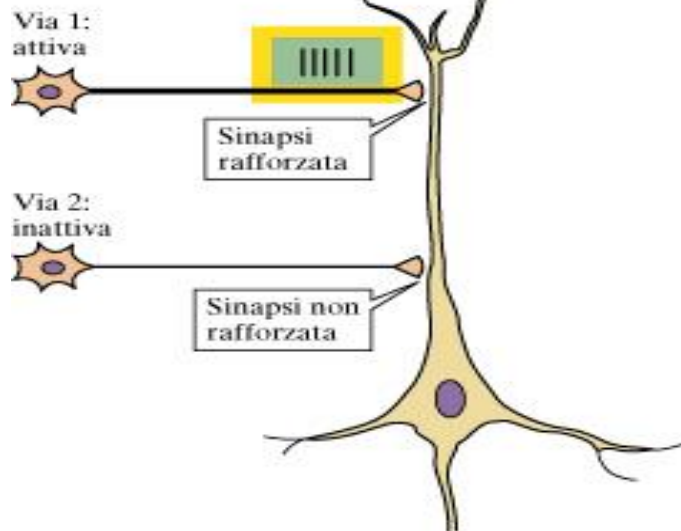
Una stimolazione tetanica delle CF [100 Hz (1/10ms)] ripetuta dà origine a *long-term potentiation* (LTP).



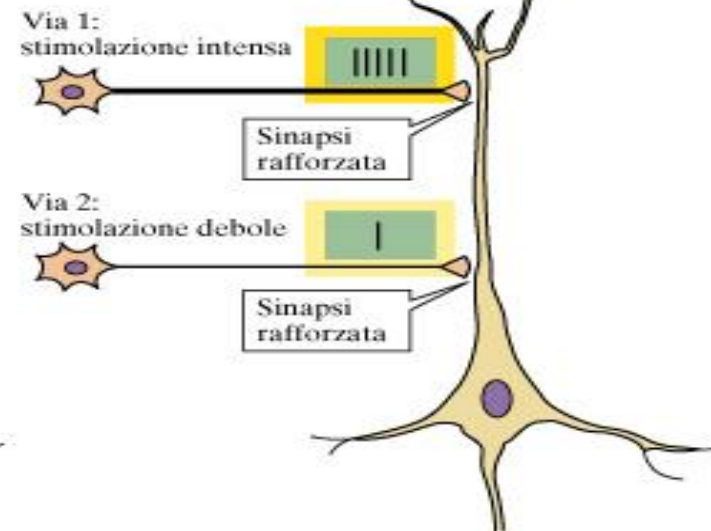
LTP: fenomeno **stato-dipendente** (dipende dalla depolarizzazione della cellula post-sinaptica).

Se si stimolano le Schaffer con un singolo stimolo, in concomitanza con una forte depolarizzazione delle CA1, l'ampiezza dell'EPSP è più elevata.

(A) Specificità



(B) Associatività



Specificità: un'intensa attività induce LTP nelle sinapsi attivate senza modificare le sinapsi circostanti, non attive.

Cooperatività: Diversi terminali presinaptici contraggono sinapsi con un neurone da dar origine ad una depolarizzazione sufficiente per indurre LTP

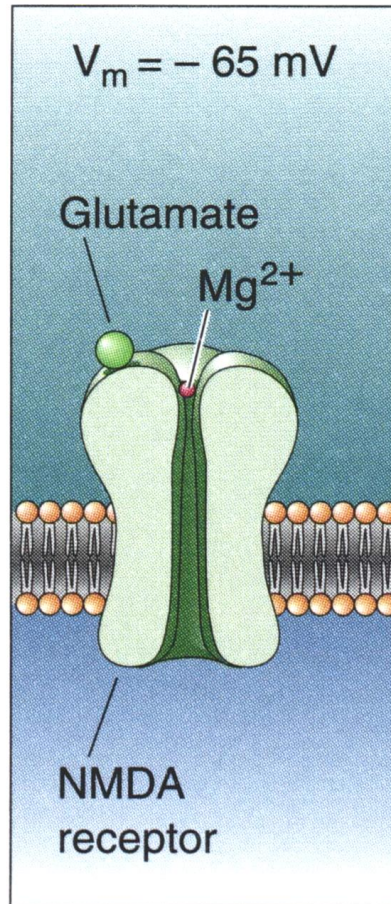
Associatività: la stimolazione debole della via 2 non induce LTP ma se si stimola simultaneamente con una forte stimolazione una seconda via adiacente (1) le cui terminazioni finiscono sullo stesso neurone, si ha LTP in entrambe le sinapsi.

LTP anche in

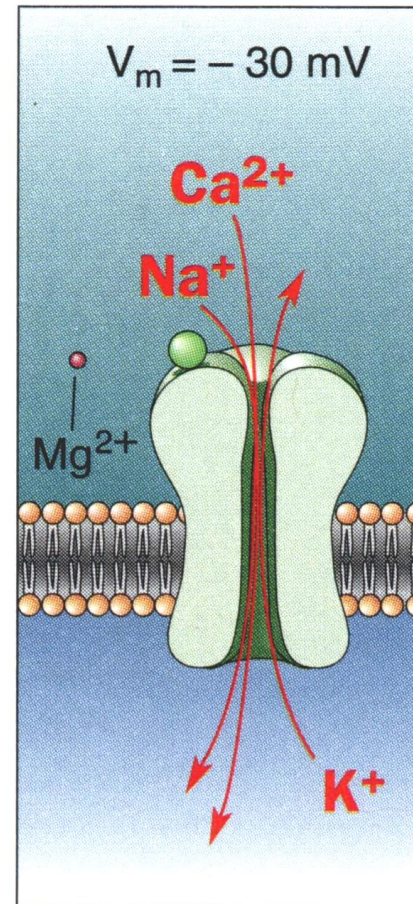
Corteccia entorinale, prefrontale

Setto, gangli del SNA, midollo spinale

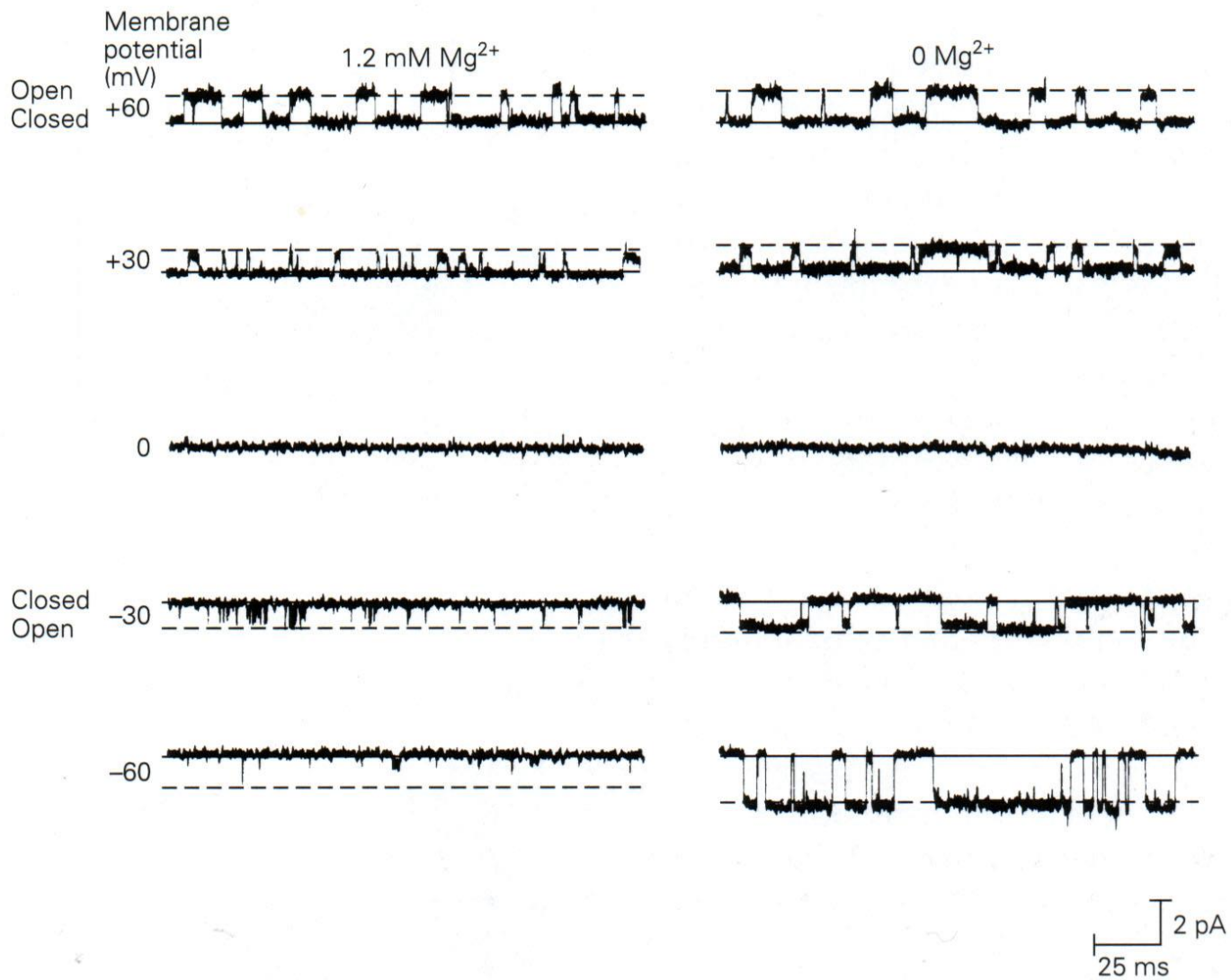
LTP anche in pesci, rane, uccelli, rettili

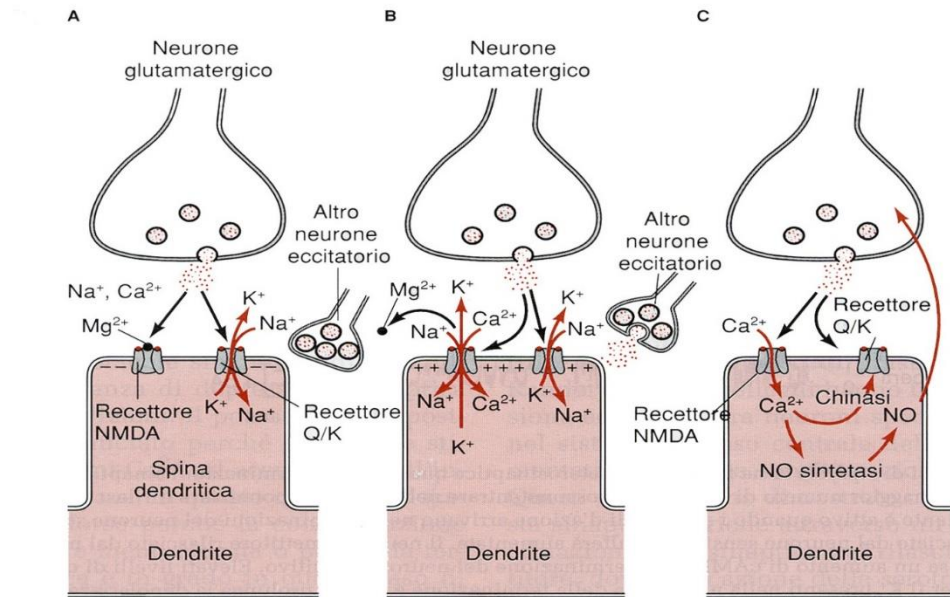


Glutamate



Glutamate and
depolarization

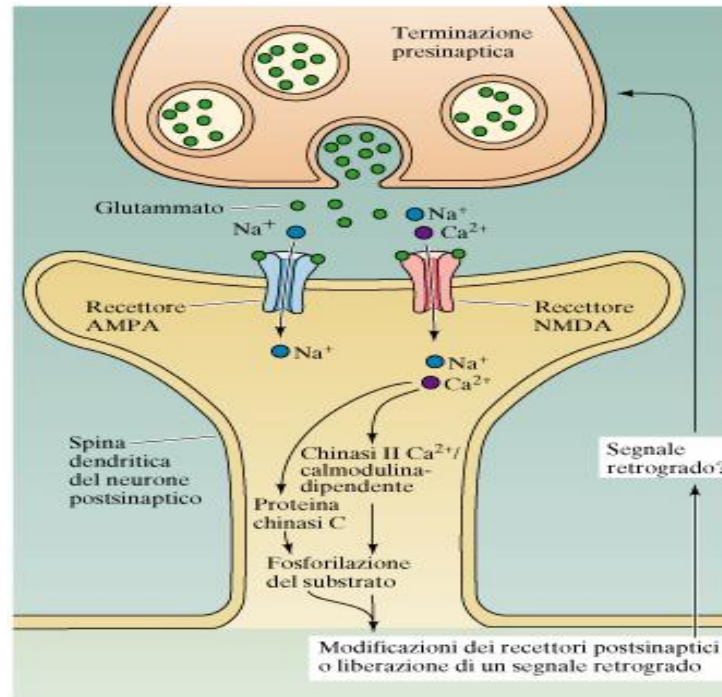




Randall et al., Fisiologia animale, Zanichelli

Il potenziamento a lungo termine tra sinapsi di neuroni ippocampali coinvolge recettori glutammatergici di tipo NMDA localizzati nelle spine dendritiche.

Origine pre- o post-sinaptica dell'LTP



Neuroscienze, Zanichelli

L'**induzione** dell'LTP sembra essere dovuta ad aumento di [Ca²⁺] nei neuroni postsinaptici. L'ipotesi è che il Ca²⁺, entrando attraverso i recettori NMDA vada a stimolare CaMKII e PKC inducendo la comparsa di nuovi recettori o aumentando la sensibilità della cellula postsinaptica al glutammato. Un'altra teoria è che messaggeri retrogradi (NO, ac. arachidonico) inviino segnali dalla cellula postsinaptica alla presinaptica per aumentare la liberazione di neurotrasmettitore.

L'LTP è caratterizzato da:

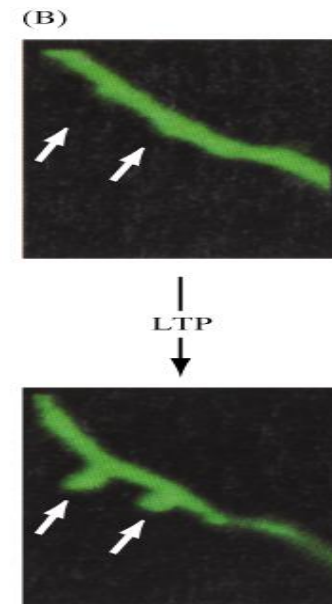
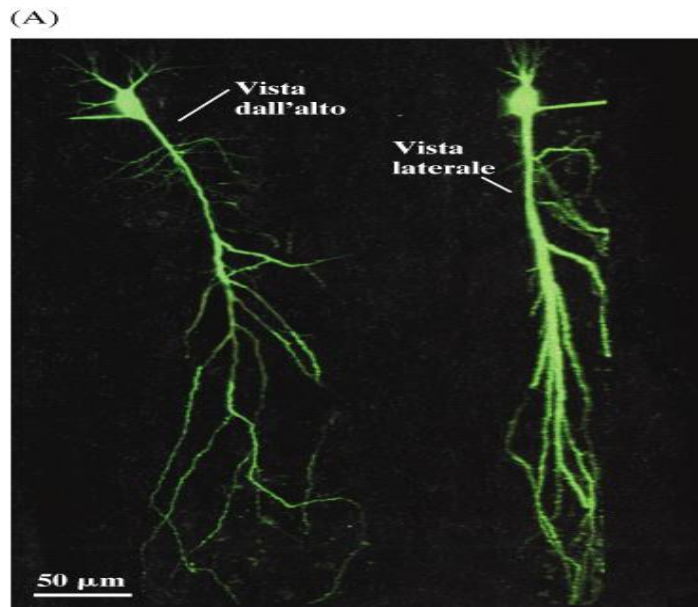
Induzione	Attivazione di molecole Ca^{2+} -dipendenti
Mantenimento	Controllo di espressione genica
Espressione	Aumento di sintesi proteica

LTP aumento dell'efficacia sinaptica che dura da ore a giorni

FASE INIZIALE: dura poche ore, inserimento di recettori AMPA in membrana (min-h)

FASE SECONDARIA: l'aumento di Ca^{2+} , attiva i fattori di trascrizione quindi l'espressione genica, nuova sintesi proteica con aumento di recettori AMPA e fattori di crescita, formazione di nuove sinapsi (h-gg).

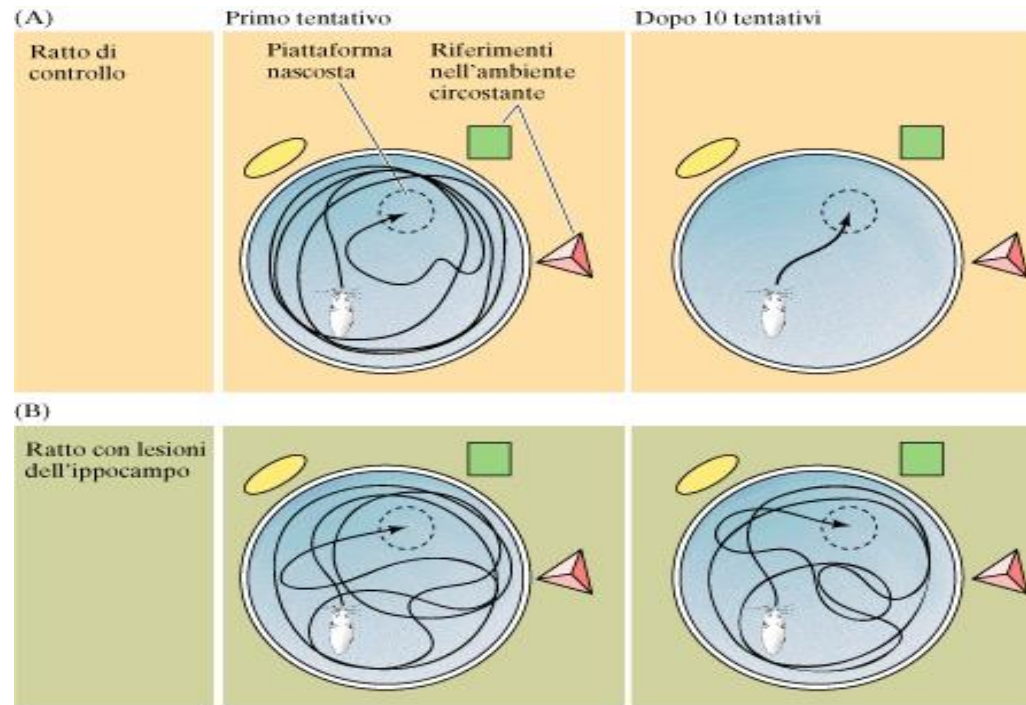
Modificazioni strutturali associate all'LTP nell'ippocampo. La neosintesi proteica può contribuire alla formazione di nuovi contatti sinaptici.



Neuroscienze, Zanichelli

Deficit della memoria spaziale in ratti con lesioni ippocampali.

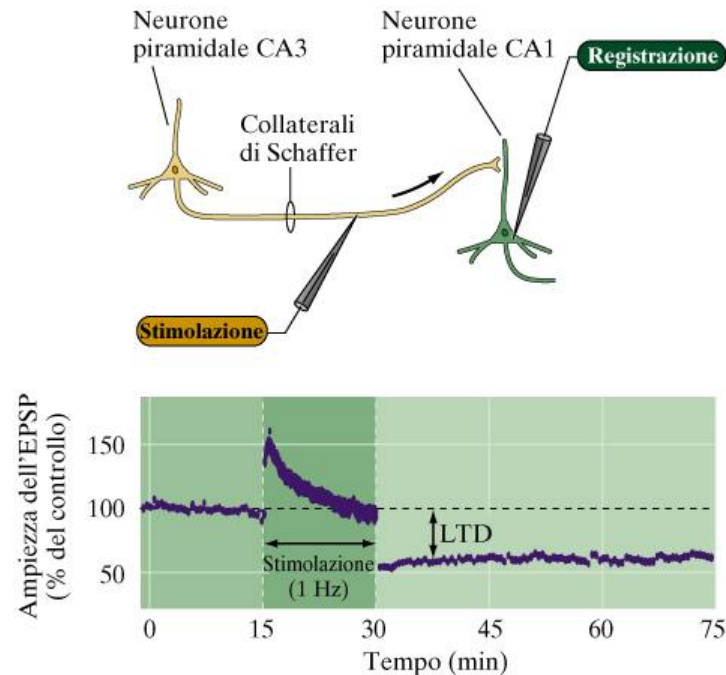
Morris water maze



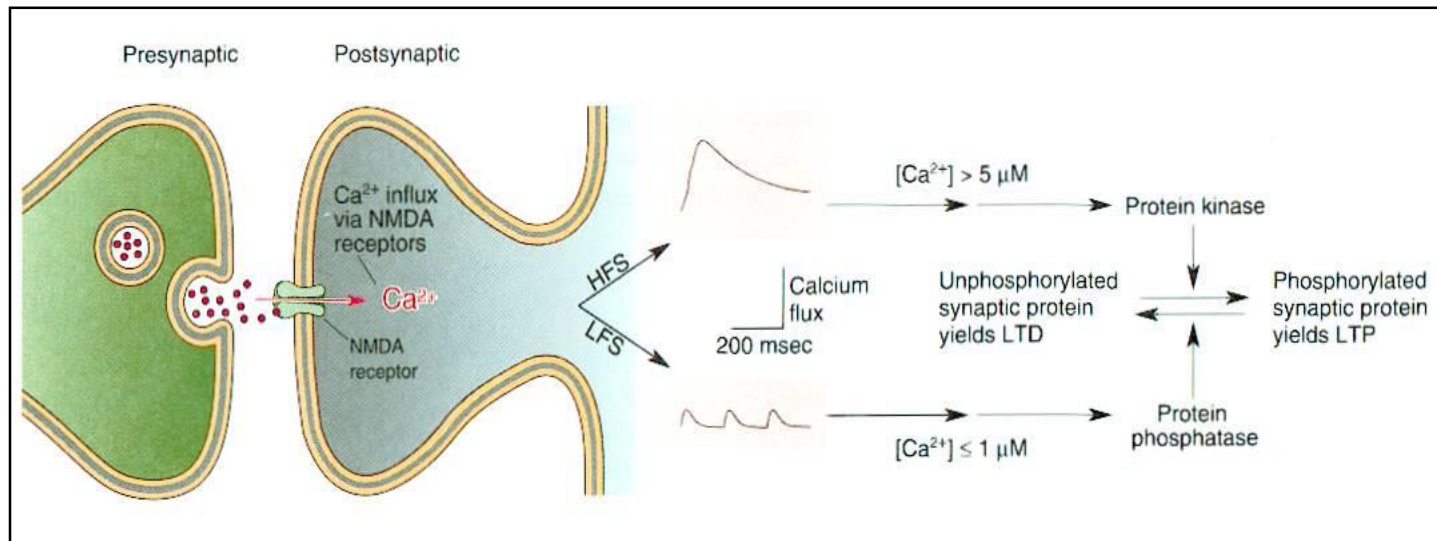
I ratti sono in una vasca con vari riferimenti spaziali e una piccola piattaforma poco al di sotto della superficie dell'acqua. Una videocamera registra i percorsi compiuti dal ratto per raggiungere la piattaforma.

I percorsi tortuosi eseguiti dai ratti con deficit ippocampale indicano incapacità di ricordare la posizione della piattaforma.

Long term depression (LTD)



Se le Collaterali di Schaffer sono **stimolate per lunghi periodi (10-15 min) a bassa frequenza (1 Hz)** si ha riduzione dell'ampiezza dell'EPSP, fenomeno che dura per ore. Come per l'LTP, LTD dipende dal recettore NMDA e **dall'entrata di Ca^{2+}** .



LTD sembra dipendere dall'attivazione di **FOSFATASI** Ca^{2+} **dipendenti** che scindono i gruppi fosfato dalle molecole bersaglio. Proteine chinasi o fosfatasi potrebbero essere attivate da alti o bassi livelli di Ca^{2+} . **LTP e LTD potrebbero indurre fosforilazione o defosforilazione nelle stesse proteine di regolazione e controllare l'efficacia della trasmissione sinaptica.**

LTD - Long term depression

La stimolazione congiunta di FP e FR porta a riduzione EPSP

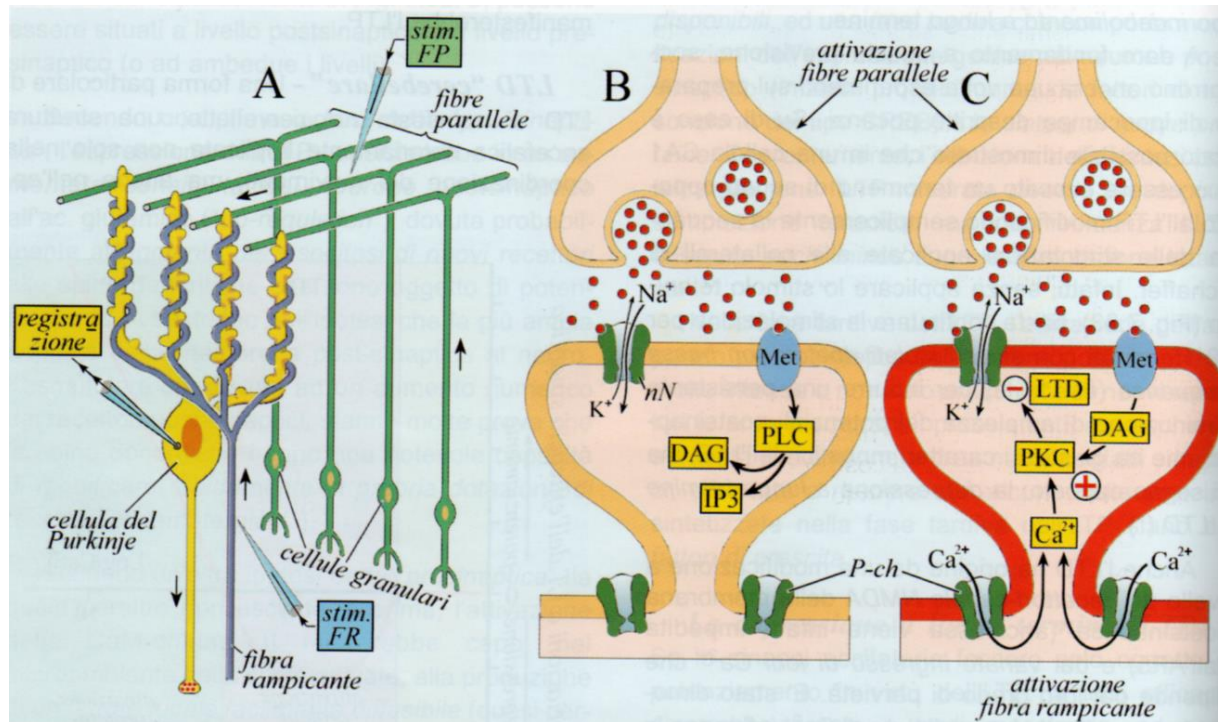


Fig. 7.85 – LTD nel cervelletto. **A:** schema dell'esperimento: un microelettrodo intracellulare registra il potenziale di membrana di una cellula del Purkinje, mentre due elettrodi di stimolazione attivano rispettivamente la fibra rampicante (FR) ed un gruppo di fibre parallele (FP). La stimolazione congiunta di FP ed FR induce una persistente riduzione degli EPSP evocati dalla stimolazione della fibra parallela (LTD). **B:** l'ac. glutamico liberato dall'attivazione delle sole fibre parallele si lega sia a recettori non-NMDA (nN) che metabotropici (Met); l'attivazione di questi ultimi, tramite la fosfolipasi-C (PLC), porta alla produzione di due secondi messaggeri: il diacilglicerolo (DAG) e l'inositolo trifosfato (IP3). **C:** l'attivazione della fibra rampicante, provocando l'apertura di canali al Ca^{2+} voltaggio-dipendenti del tipo P (P-ch), determina in forte aumento del livello intracellulare di Ca^{2+} in tutta la cellula del Purkinje, quindi anche nella spina dendritica attivata dalla fibra parallela. In questa spina, l'interazione tra Ca^{2+} , PKC e DAG induce una persistente modificazione allosterica dei recettori non-NMDA tale da indebolirne la sensibilità all'ac glutamico (LTD).

L'attivazione congiunta di fibre rampicanti e parallele indebolisce la sensibilità all'acido glutammico dei recettori non-NMDA.

Questa forma diversa di LTD è stata implicata in processi di apprendimento motorio nel cervelletto, deputato alla coordinazione, apprendimento e memorizzazione dei movimenti complessi.